

Mối liên quan của một số apolipoprotein với tình trạng vữa xơ động mạch của bệnh nhân nhồi máu não

Relationships between some apolipoproteins and atherosclerosis condition of cerebral infarction patients

Nguyễn Cẩm Thạch, Nguyễn Hoàng Ngọc,
Nguyễn Văn Tuyền

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ apolipoprotein A-I huyết tương, apolipoprotein B huyết tương, tỷ số apolipoprotein B/apolipoprotein A-I với tình trạng hẹp, tắc động mạch não của bệnh nhân nhồi máu não do vữa xơ động mạch. **Đối tượng và phương pháp:** 146 bệnh nhân nhồi máu não do vữa xơ động mạch được khám, điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2017 đến tháng 12/2019. Các bệnh nhân được khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm apoA-I, apoB, tỷ số apoB/apoA-I khi vào viện. **Kết quả:** Nồng độ apoA-I huyết tương của bệnh nhân hẹp, tắc 1 vị trí ($1,32 \pm 0,23\text{g/l}$) cao hơn của bệnh nhân hẹp, tắc nhiều vị trí ($1,22 \pm 0,22\text{g/l}$) với $p < 0,01$. Nồng độ apoB huyết tương, tỷ số apoB/apoA-I của bệnh nhân hẹp, tắc 1 vị trí ($1,26 \pm 0,29\text{g/l}$, $0,99 \pm 0,32$) thấp hơn của bệnh nhân hẹp, tắc nhiều vị trí ($1,37 \pm 0,30\text{g/l}$, $1,17 \pm 0,34$) với $p < 0,05$ và $p < 0,01$. Nồng độ apoA-I huyết tương của nhóm nhồi máu não do vữa xơ động mạch tương quan nghịch với mức độ hẹp, tắc động mạch ($r = -0,297$, $p = 0,001$). Nồng độ apoB huyết tương, tỷ số apoB/apoA-I của nhóm nhồi máu não do vữa xơ động mạch tương quan nghịch ($r = 0,290$, $p = 0,001$ và $r = 0,343$, $p = 0,001$) với mức độ hẹp, tắc động mạch. **Kết luận:** Có mối liên quan giữa nồng độ apoA-I, nồng độ apoB và tỷ số apoB/apoA-I với tình trạng hẹp, tắc động mạch não của bệnh nhân nhồi máu não do vữa xơ động mạch.

Từ khóa: Nhồi máu não, apoA-I, apoB, vữa xơ động mạch.

Summary

Objective: To study the relationships between concentrations of apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and cerebral artery stenosis, occlusion of patients with atherosclerotic cerebral infarction. **Subject and method:** 146 patients with atherosclerotic cerebral infarction were examined and treated at 108 Military Central Hospital from 10/2017 - 12/2019. Patients were examined clinically, diagnosed with imaging and tested apoA-I, apoB, apoB/apoA-I ratio on admission. **Result:** The apoA-I concentration of patients with one site stenosis, occlusion ($1.32 \pm 0.23\text{g/l}$) were higher than that of patients with multiple sites stenosis, occlusion ($1.22 \pm 0.22\text{g/l}$) with $p < 0.01$. The apoB concentration, the apoB/apoA-I ratio of patients with one site stenosis, occlusion ($1.26 \pm 0.29\text{g/l}$, 0.99 ± 0.32) were lower than that of patients with multiple sites stenosis, occlusion ($1.37 \pm 0.30\text{g/l}$, 1.17 ± 0.34) with $p < 0.05$ and $p < 0.01$. The apoA-I concentration was inversely correlated with the degree of stenosis and occlusion ($r = -0.297$, $p = 0.001$). The apoB concentration, the apoB/apoA-I ratio were inversely correlated ($r = 0.290$, $p = 0.001$ and $r = 0.343$, $p = 0.001$) with the degree of cerebral artery stenosis, occlusion. **Conclusion:** There was a relationship

Ngày nhận bài: 8/10/2020, ngày chấp nhận đăng: 19/10/2020

Người phản hồi: Nguyễn Cẩm Thạch, Email: nguyencamthach1973@gmail.com – Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

between apoA-I concentration, apoB concentration, apoB/apoA-I ratio and cerebral artery stenosis, occlusion of patients with atherosclerotic cerebral infarction.

Keywords: Cerebral infarction, apoA-I, apoB, atherosclerosis.

1. Đặt vấn đề

Đột quỵ là một vấn đề sức khỏe toàn cầu. Đây là nguyên nhân hàng đầu gây tàn tật ở người cao tuổi và là nguyên nhân đứng hàng thứ hai gây tử vong trên toàn thế giới. Tử vong do đột quỵ chiếm từ 10 - 12% tổng số người chết ở các nước phát triển [11]. Có 3 hình thái bệnh lý động mạch não trong đột quỵ gồm: Hẹp, tắc động mạch và vỡ mạch dẫn đến đột quỵ thiếu máu não và xuất huyết não. Bất thường về nồng độ các lipoprotein (cholesterol, LDL, HDL và triglycerid) là những yếu tố nguy cơ của đột quỵ thiếu máu não do xơ động mạch. Các apolipoprotein là thành phần protein của lipoprotein, như apolipoprotein B (apoB) của LDL và apolipoprotein A-I (apoA-I) của HDL [8]. Nồng độ apoA-I thấp và apoB cao đã được thừa nhận là các yếu tố nguy cơ của bệnh động mạch vành. Tuy nhiên, chưa có mối tương quan chắc chắn với đột quỵ, tình trạng xơ động mạch não (VXĐM). Nghiên cứu tiến hành với mục tiêu: *Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ apolipoprotein A-I huyết tương, apolipoprotein B huyết tương, tỷ số apolipoprotein B/apolipoprotein A-I với tình trạng hẹp, tắc động mạch não của bệnh nhân nhồi máu não do xơ động mạch.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 146 bệnh nhân nhồi máu não (NMN) do VXĐM được điều trị tại Trung tâm Đột quỵ não - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2017 đến tháng 12/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

Tiêu chuẩn lâm sàng: Theo định nghĩa đột quỵ não của Tổ chức Y tế Thế Giới (1970): "Dấu hiệu lâm sàng rối loạn chức năng não khu trú (hoặc toàn thể) phát triển nhanh, kéo dài hơn 24 giờ hoặc dẫn đến tử vong, không có nguyên nhân rõ ràng nào ngoài nguồn gốc mạch máu" [2].

Xác định nguyên nhân NMN do VXĐM theo tiêu chuẩn TOAST [5]: Nhồi máu não xác định trên CT scan hoặc MRI. Có hẹp $\geq 50\%$ mạch máu não trên chụp mạch não. Không có rung nhĩ loạn nhịp, van tim bình thường. Không có rối loạn đông, chảy máu.

Tiêu chuẩn cận lâm sàng

Có hình ảnh tổn thương nhu mô não do thiếu máu, hẹp - tắc do VXĐM trên phim cắt lớp vi tính sọ não hoặc chụp cắt lớp vi tính mạch não hoặc chụp cộng hưởng từ sọ não hoặc chụp cộng hưởng từ mạch máu não.

Bệnh nhân hoặc gia đình bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

NMN có bệnh lý van tim, rối loạn nhịp tim, rung nhĩ loạn nhịp hoàn toàn trên điện tim, các bệnh lý phình bóc tách động mạch, tắc mạch chi hoặc tiền sử mắc các bệnh trên. Bệnh nhân có các bệnh lý liên quan: Suy tim, suy thận, xơ gan... hoặc đang dùng các thuốc như carbamazepin, estrogen, ethanol, lovastatin, niacin, thuốc tránh thai...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang.

Thu thập thông tin: Bệnh nhân NMN vào viện được khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm.

Phương pháp tính và xác định mức độ hẹp động mạch [10].

Tính chất hẹp động mạch: Hẹp 1 vị trí; hẹp nhiều vị trí: Từ 2 vị trí hẹp trở lên.

Xét nghiệm nồng độ cholesterol, HDL, LDL, triglycerid theo phương pháp enzym so màu. Xét nghiệm nồng độ apoA-I, apoB huyết tương theo phương pháp đo độ đục. Các xét nghiệm đều được thực hiện trên máy Sinh hóa tự động AU5800 của hãng Beckman Coulter tại Khoa Sinh hóa - Bệnh viện TWQĐ 108.

2.3. Xử lý số liệu

Theo thuật toán thống kê y học bằng phần mềm SPSS 16.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Nồng độ apoA-I huyết tương, apoB huyết tương và tỷ số apoB/apoA-I theo số vị trí hẹp, tắc động mạch của bệnh nhân NMN do VXĐM

Số vị trí hẹp, tắc	Các chỉ số nhóm NMN do VXĐM		
	Nồng độ apoA-I $\bar{X} \pm SD$, g/l	Nồng độ apoB $\bar{X} \pm SD$, g/l	Tỷ số apoB/apoA-I $\bar{X} \pm SD$
1 vị trí (n = 89)	1,32 $\pm$ 0,23	1,26 $\pm$ 0,29	0,99 $\pm$ 0,32
Nhiều vị trí (n = 57)	1,22 $\pm$ 0,22	1,37 $\pm$ 0,30	1,17 $\pm$ 0,34
p	<0,01	<0,05	<0,01

Nhận xét: Nồng độ apoA-I huyết tương của bệnh nhân hẹp, tắc 1 vị trí cao hơn của bệnh nhân hẹp, tắc nhiều vị trí với $p < 0,01$. Nồng độ apoB huyết tương, tỷ số apoB/apoA-I của bệnh nhân hẹp, tắc 1 vị trí thấp hơn của bệnh nhân hẹp, tắc nhiều vị trí với $p < 0,05$ và $p < 0,01$.

Bảng 2. Tương quan giữa nồng độ apoA-I huyết tương, apoB huyết tương và tỷ số apoB/apoA-I với mức độ hẹp, tắc động mạch

NMN do VXĐM (n = 146)	ApoA-I (g/l)	ApoB (g/l)	ApoB/ApoA-I
Mức độ hẹp, tắc (%)	$r = -0,297$ $p = 0,001$	$r = 0,290$ $p = 0,001$	$r = 0,343$ $p = 0,001$

Nhận xét: Nồng độ apoA-I huyết tương tương quan thuận với mức độ hẹp, tắc động mạch. Nồng độ apoB huyết tương, tỷ số apoB/apoA-I tương quan nghịch với mức độ hẹp, tắc động mạch.

Bảng 3. Tương quan giữa nồng độ apoA-I, apoB huyết tương, tỷ số apoB/apoA-I với nồng độ cholesterol, triglyceride, HDL và LDL huyết tương

NMN do VXĐM (n = 146)	Cholesterol (mmol/l)	Triglyceride (mmol/l)	HDL (mmol/l)	LDL (mmol/l)
Nồng độ apoA-I (g/l)	$r = -0,317$ $p = 0,001$	$r = -0,303$ $p = 0,001$	$r = 0,274$ $p = 0,001$	$r = -0,340$ $p = 0,001$
Nồng độ apoB (g/l)	$r = 0,277$ $p = 0,001$	$r = 0,279$ $p = 0,001$	$r = -0,266$ $p = 0,001$	$r = 0,329$ $p = 0,001$
Tỷ số apoB/apoA-I	$r = 0,419$ $p = 0,001$	$r = 0,417$ $p = 0,001$	$r = -0,329$ $p = 0,001$	$r = 0,455$ $p = 0,001$

Nhận xét: Nồng độ apoA-I huyết tương tương quan thuận với nồng độ HDL huyết tương và tương quan nghịch với nồng độ cholesterol, triglyceride, LDL huyết tương. Nồng độ apoB huyết tương, tỷ số apoB/apoA-I tương quan nghịch với nồng độ HDL

huyết tương và tương quan thuận với nồng độ cholesterol, triglyceride, LDL huyết tương.

4. Bàn luận

4.1. Nồng độ apoA-I huyết tương, apoB huyết tương và tỷ số apoB/apoA-I theo số vị trí và mức độ hẹp, tắc động mạch

Bảng 1 trình bày kết quả nồng độ apoA-I, apoB huyết tương và tỷ số apoB/apoA-I theo số vị trí hẹp, tắc của nhóm NMN do VXĐM. Nồng độ apoA-I huyết tương của các bệnh nhân hẹp, tắc 1 vị trí cao hơn của các bệnh nhân hẹp, tắc nhiều vị trí. Nồng độ apoB huyết tương, tỷ số apoB/apoA-I của các bệnh nhân hẹp, tắc 1 vị trí thấp hơn của các bệnh nhân hẹp, tắc nhiều vị trí.

Kết quả Bảng 2 cho thấy, nồng độ apoB huyết tương và tỷ số apoB/apoA-I tương thuận với mức độ hẹp tắc ở nhóm NMN do VXĐM. Nồng độ apoA-I huyết tương tương quan nghịch với mức độ hẹp tắc do VXĐM.

Các nghiên cứu đánh giá mối quan hệ giữa các apolipoprotein với mức độ tổn thương động mạch trên bệnh nhân NMN do VXĐM vẫn còn hạn chế. Kết quả của chúng tôi đã góp phần chứng minh apoB, apoA-I và tỷ số apo huyết tương có liên quan đến mức độ tổn thương thành động mạch trên bệnh nhân trung niên và già bị NMN do VXĐM. Trong đó, nồng độ apoB huyết tương, apoA-I huyết tương và tỷ số apoB/apoA-I có khả năng dự báo nguy cơ và tiến triển bệnh VXĐM hơn cả các chỉ số lipid. Có thể lý giải kết quả và nhận định trên đây dựa trên cơ sở lý thuyết và những nghiên cứu sau đây.

Apolipoprotein A có hai dạng chính là apoA-I và apoA-II. ApoA-I là thành phần protein chính của HDL và cho thấy mối tương quan chặt chẽ với nồng độ HDL trong huyết tương, nó góp phần quan trọng trong việc loại bỏ cholesterol dư thừa từ các mô bằng cách gắn cholesterol vào HDL để vận chuyển ngược về gan.

Apolipoprotein B tồn tại ở 2 dạng, apoB-48 và apoB-100. ApoB-48 được tổng hợp trong ruột, tạo phức với triglyceride và cholesterol tự do được hấp thụ từ lòng ruột để tạo thành các hạt chylomicron. Sự dư thừa các hạt chứa apoB là tác nhân chính trong quá trình gây VXĐM. ApoB đã được chứng minh là một yếu tố dự đoán giãn thụ động nội mô mạch máu. Nó làm tăng độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh và xơ cứng động mạch ở những người khỏe mạnh. Cuomo và cộng sự qua nghiên cứu đã kết luận: Độ dày lớp nội trung mạc của động mạch cảnh chung tăng do vữa xơ tương quan với

mức tăng nồng độ apoB và Lp (a), ở những người trẻ họ hàng của bệnh nhân nhồi máu cơ tim [3]. Hamsten và cộng sự đã xác định mối liên quan của nồng độ lipoprotein và apolipoprotein huyết thanh với bệnh mạch vành thông qua chẩn đoán hình ảnh của 105 bệnh nhân nam, độ tuổi dưới 45 còn sống sau nhồi máu cơ tim. Có 18% các thay đổi vữa xơ có thể tính toán dựa trên nồng độ apoB. Phân tích hồi quy cho thấy giảm apoB, tăng apo C-III và tăng mức HDL có liên quan đáng kể đến việc giảm độ dày thành động mạch [4].

McGill và cộng sự là những người đầu tiên mô tả mối tương quan giữa apoB và hình thái tổn thương vữa xơ bằng chụp động mạch tia X ở bệnh nhân bị bệnh động mạch vành. Nồng độ apoB là yếu tố dự báo độc lập mức độ VXĐM vành. ApoB là một marker nhạy hơn các chỉ số lipid về dự báo các mảng vữa xơ không ổn định [9]. Hình ảnh nội soi huỳnh quang và kính hiển vi của các mảnh động mạch vành ở người cho thấy apoB bắt đầu lắng đọng trước khi hình thành mảng bám, tích tụ với sự phát triển của mảng bám và biến mất sau khi hình thành lõi hoại tử [6].

Nghiên cứu của chúng tôi đã có một số hạn chế. Thứ nhất, do thiết kế nghiên cứu cắt ngang, nên chúng tôi không xác định được liệu có mối quan hệ nhân quả giữa tỷ số apoB/apoA-I và hẹp, tắc động mạch não hay không và đây là một nghiên cứu đơn trung tâm với cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế. Thứ hai, chưa theo dõi dọc được nồng độ apo ở bệnh nhân NMN do VXĐM. Mặc dù có những hạn chế nêu trên, nhưng kết quả bước đầu đã cho thấy mối tương quan giữa nồng độ apoB, apoA-I và tỷ số apo với mức độ hẹp tắc do VXĐM. Những phát hiện của chúng tôi giúp làm rõ thêm vai trò tiềm năng của apoB, apoA-I và tỷ số apo như một dấu ấn sinh học nhằm đánh giá tổn thương VXĐM. Qua đó góp phần theo dõi, tiên lượng bệnh nhân NMN do VXĐM. Tuy vậy, cần có các nghiên cứu ở mức độ quy mô hơn nữa để đánh giá thêm vai trò của apoB, apoA-I và tỷ số apoB/apoA-I trong sinh bệnh học VXĐM não.

4.2. Mối liên quan giữa nồng độ apoA-I huyết tương, apoB huyết tương và tỷ số apoB/apoA-I với các chỉ số lipid máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ apoB và tỷ số apoB/apoA-I tương quan thuận với nồng độ LDL, nồng độ cholesterol, triglycerid và tương nghịch với nồng độ HDL. Ngược lại, nồng độ apoA-I tương quan thuận với nồng độ HDL, tương quan nghịch với nồng độ LDL, nồng độ cholesterol và triglyceride (Bảng 3). Điều này khẳng định thêm vai trò của apoA-I trong hạn chế VXĐM, còn apoB lại giúp hình thành các mảng vữa xơ.

ApoB có trong VLDL, LDL, phản ánh tổng số các phân tử gây VXĐM. Nồng độ apoB cao đồng nghĩa việc tăng số phân tử LDL dễ bị oxy hóa, khởi động đáp ứng viêm và phát triển mảng vữa xơ. Các phân tử chứa apoB như VLDL và LDL có thể làm tăng nguy cơ huyết khối bằng cách ức chế hệ thống fibrinolytic, kích hoạt sản xuất cytokine và phản ứng viêm.

ApoA-I, một protein chính trong HDL, có vai trò trung tâm trong vận chuyển cholesterol ngược và chuyển cholesterol dư thừa từ tế bào ngoại vi quay lại gan vào phân tử HDL.

Tỷ số apoB/apoA-I phản ánh sự cân bằng vận chuyển cholesterol theo cách đơn giản. Tỷ số apoB/apoA-I cao thì cholesterol dễ lắng đọng ở thành động mạch hơn, gây VXĐM và gia tăng bệnh mạch máu.

Như vậy, qua so sánh các apolipoprotein với lipoprotein cho thấy cả 2 chất tương tự nhau về khả năng tiên đoán VXĐM. Các apoB, apoA-I và tỷ số apoB/apoA-I đại diện cho lipoprotein có giá trị ước đoán nguy cơ đột quỵ não cũng như các thành phần lipoprotein riêng biệt. Các apo giúp đánh giá nguy cơ các bệnh mạch máu và có một số ưu điểm hơn so với các lipoprotein như:

Được đo trực tiếp, trong khi LDL thường được tính toán bằng cách sử dụng công thức Friedewald.

Phương pháp đo các apo được chuẩn hóa quốc tế.

Phép đo các apo có độ chính xác và được tự động hóa nên dễ sử dụng.

Mẫu máu xét nghiệm không đòi hỏi phải vận chuyển nhanh sau khi lấy. Mặc dù cả lipoprotein và apolipoprotein đều được sử dụng là các chỉ số đánh giá nguy cơ đột quỵ, tuy có độ nhạy tốt nhưng lại

hạn chế độ đặc hiệu. Nồng độ lipoprotein và apolipoprotein thay đổi gặp ở nhiều tình trạng bệnh lý và sinh lý như có thai, bệnh tim mạch và các bệnh động mạch ngoại vi. Bởi vậy, cần bổ sung cả hai xét nghiệm lipoprotein và apolipoprotein trong dự đoán nguy cơ đột quỵ não, nhằm khắc phục hạn chế này [11].

Một số nghiên cứu cũng cho thấy nồng độ apoB tương quan thuận với nồng độ triglycerid và cholesterol toàn phần [1], [12]. Theo Kavena AM và cộng sự (2015), tỷ số apo như một marker giúp dự báo VXĐM. Cùng với đó, nồng độ apoB tương quan với chỉ số VXĐM (Atherogenic Index of Plasma - AIP) và tương quan chặt với nồng độ cholesterol không HDL [7].

5. Kết luận

Có mối liên quan giữa nồng độ apoA-I, nồng độ apoB và tỷ số apoB/apoA-I với tình trạng hẹp, tắc động mạch não của bệnh nhân nhồi máu não do vữa xơ động mạch.

Nồng độ apoA-I huyết tương bệnh nhân NMN do VXĐM tương quan thuận với mức độ hẹp, tắc động mạch ($r = 0,297$, $p = 0,001$). Nồng độ apoB huyết tương, tỷ số apoB/apoA-I của bệnh nhân NMN do VXĐM tương quan nghịch với mức độ hẹp, tắc động mạch ($r = -0,367$, $p = 0,042$ và $r = -0,382$, $p = 0,034$).

Nồng độ apoA-I huyết tương của bệnh nhân NMN do hẹp, tắc 1 vị trí cao hơn của bệnh nhân NMN do hẹp, tắc nhiều vị trí với $p < 0,01$. Nồng độ apoB huyết tương, tỷ số apoB/apoA-I của bệnh nhân NMN do hẹp, tắc 1 vị trí thấp hơn của bệnh nhân NMN do hẹp, tắc nhiều vị trí ($p < 0,05$ và $p < 0,01$).

Tài liệu tham khảo

1. Contois JH, McNamara JR, Lammi-Keefe CJ, Wilson PWF, Massov T, Schaefer EJ (1996) *Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: Results from the framingham offspring Study*. Clin Chem 42: 507-514.
2. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH (2017) *The definition of stroke*. Journal of the Royal Society of Medicine 110(1): 9-12.

3. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G et al (2002) *Increased carotid intimamedia thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction*. Eur Heart J 23: 1345-1350.
4. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Dahlen G, de Faire H (1986) *Relationship of angiographically defined coronary artery disease to serum lipoproteins and apolipoproteins in young survivors of myocardial infarction*. Circulation 73: 1097-1110.
5. Harold PA, Birgitte H, Jaap Kappelle L, Jose Biller, Betsy BL, David LG, Eugene ME and the TOAST Investigators (1993) *Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial*. Stroke 24(1): 35-41.
6. Hiruta N, Uchida Y, Maezawa Y, Shimoyama E, Uchida Y (2013) *Molecular imaging of apolipoprotein B-100 in human coronary plaques by color fluorescent angioscopy and microscopy*. Int Heart J 54(2): 68-74.
7. Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER & Odland JØ (2015) *The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I Ratio as a potential marker of plasma atherogenicity*. Disease Markers: 1-7.
8. Koren-Morag N, Goldbourt U, Graff E, Tanne D (2008) *Apolipoproteins B and A1 and the risk of ischemic cerebrovascular events in patients with preexisting atherothrombotic disease*. J Neurol Sci 270: 82-87.
9. McGill DA, Talsma P, Ardlie NG (1993) *Relationship of blood cholesterol and apoprotein B levels to angiographically defined coronary artery disease in young males*. Coron Artery Dis 4(3): 261-270.
10. Owen BS, Gregg JJ, Michael JL, Harriet AS and Marc IC (2000) *A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis*. American Journal of Neuroradiology April 21(4): 643-646.
11. ShilpaSree AS, Savitri S, JayapraKaSh M, Kiran K (2013) *A study of serum apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipid profile in stroke*. Journal of clinical and diagnostic research: 1303-1306.
12. Jungner I, Walldius GHI, Kolar W, Steiner E (1992) *Apolipoprotein B, A-I in relation to serum cholesterol and triglycerides in 43 000 Swedish males and females*. Int J Clin Lab Res 21: 247-255.